

Derleme

AVIAN INFLUENZA; ÖNEMİ ARTAN BİR İNFEKSİYON

Sevgi ERGİN*

Geliş Tarihi : 05.05.2005

Kabul Tarihi : 12.08.2005

Avian Influenza as an emerging infection

Summary : Avian influenza is an infectious disease of birds caused by type A strains of the influenza virus. Wild birds are the major natural hosts of the virus and the virus circulates among birds worldwide. The virus has been first isolated from birds (terns) in Africa in 1961. Migratory waterfowl, especially wild ducks are the natural reservoir of avian influenza viruses, and these are also the most resistant birds to infection. The disease is very contagious among birds and may cause death, particularly in domesticated birds like chickens. Infected birds shed virus with their saliva, nasal secretions, and feces. Live bird markets also play an important role in the spread of epidemics. Studies at the genetic level have determined that the virus can jump directly from birds to human. In 1997, the first instance of direct bird to human transmission of influenza A virus was documented during an outbreak of avian influenza among poultry in Hong Kong; the virus caused severe respiratory illness in 18 people, of whom 6 died. The first reported evidence of person-to-person transmission was at the end of the February 2003 in the Netherlands. If avian influenza virus is able to infect people, it may gain the ability to spread easily from person to person, and a new influenza pandemic may begin.

Key Words: Avian, Influenza, HPAIV, LPAIV

Özet : Avian influenza, influenza virusun A tipiyle oluşan ve kanatlılarda görülen bir hastalıktır. Yabani kuşlar başlıca bu etken için doğal konaktır ve virus dünyada kanatlılar arasında yaygındır. Virus ilk kez 1961'de Afrika'da kuşlardan izole edilmiştir. Göçmen su kuşları, özellikle yabani ördekler avian influenza için başlıca kaynaktır ve bu kanatlılar aynı zamanda enfeksiyona en dirençli olan hayvanlardır. Hastalık kanatlılar arasında çok bulaşıcıdır, özellikle tavuk gibi evcil kanatlılarda ölüme neden olabilir. İnfekte kuşlar virüsü; tükürük, nazal sekresyon ve dışkıları ile yayarlar. Canlı kanatlı marketleri de epidemilerin çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Genetik düzeyde yapılan çalışmalar virusun kuşlardan insanlara direkt olarak geçebileceğini göstermiştir. İnfuenza A'nın kanatlıdan insana direkt geçişinin ilk kanıtı 1997'de Hong Kong'da kümes hayvanları arasındaki bir avian influenza salgını sırasında bildirilmiştir. Virus 18 kişide ciddi solunum yolu hastalığına neden olmuş ve 6 kişi ölmüştür. İnsandan insana geçişin olabileceği ise ilk kez Şubat 2003'de Hollanda'dan bildirilmiştir. Avian influenza

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul e-mail: sevgiergin@yahoo.com

virusu insanları infekte ederse, insandan insana yayılma yeteneği kazanarak, yeni bir influenza pandemisini başlatabilir.

Anahtar kelimeler: Kanatlı, influenza, HPAIV, LPAIV

İnfluenza virus, Orthomyxoviridae ailesinden, 80-120 nm çapında, lipid zarflı ve RNA içeren bir virusdur. İnfluenza virus RNA'sı tek sarmallı ve 8 segmentlidir, RNA segmentlerinden büyük olan 3 tanesi polimeraz proteinlerini (PB1, PB2, PA) kodlar ve virus replikasyonunda gerekli RNA'yı sentezler. Diğer 3 segment, virusun iki önemli yüzey glikoproteini olan hemaglutinin (HA), nöraminidaz (NA) ve ayrıca nükleoproteinleri (NP) kodlar. Son 2 segment ise matriks (M) ve yapısal olmayan proteinleri kodlar. Hemaglutininler; virusun solunum sistemi epitel hücrelerine yapışmasını, nöraminidazlar ise virusun epitel hücrelerinden serbest kalmasını sağlar. HA epitoplarına karşı oluşan antikorlar virusun epitel hücrelerine tutunmasını ve hücre içine girişini önler. NA'ya karşı oluşan antikorlar da, konak hücrelerinden viriyonların salınımını azaltır. Nükleoprotein ve matriks proteinlerindeki antijenik farklılığa göre influenza virusları, influenza A, influenza B, influenza C olmak üzere 3 tipe ayrılır. İnfluenza A virusları hemaglutinin ve nöraminidaz'ın özelliklerine göre subtiplere ayrılmaktadır. Bilinen 15 adet HA ve 9 adet NA subtipi vardır. Yaklaşık 115 yıldır insanlar arasında görülen subtipler; H1N1, H2N2, H3N2, H5N1 ve H7N7'dir (7,12,17,35,41).

İnfluenza virusunda antijenik değişim başlıca HA, daha az oranda da NA'larda görülür. Virusda iki çeşit genomik değişiklik görülmektedir; antijenik drift olarak adlandırılan değişimde, viral genomda spontan nokta mutasyon sonucunda HA ve NA'da bir veya iki aminoasitte minör değişiklik oluşur ve antijenik drift sonucunda epidemiler görülür. Antijenik shift olarak adlandırılan değişimde ise viral segmentlerde değişiklik, yani yeniden yapılanma söz konusudur. HA ve NA'da veya her ikisinde de majör antijenik değişiklik ile yeni bir subtip gelişir. Antijenik shift sonucunda pandemiler meydana gelir (17,32,41).

İnfluenza virusunda görülen devamlı antijenik değişim nedeniyle yeni oluşan virusu tanımlamak için bir terminoloji geliştirilmiştir. Buna göre virusu isimlendirmede virus tipi, ilk ayrıldığı coğrafik bölge, suş sayısı, izolasyon yılı ve virus subtipi ile belirtilmektedir [A/Beijing/32/96/(H3N2)], kuşlardan izole edilen subtip belirtilirken virus tipinden sonra, hangi kuş türünden izole edildiği de ilave edilmektedir [A/duck/Ireland/113/84/(H5N3)] (17,26,35).

İnfluenza, insanlarda hızla yayılabilen, son derece bulaşıcı, her kış değişen şiddette salgınlar yapabilen, akut ve ateşli bir solunum yolu hastalığıdır. Bazı hastalarda, hafif boğaz ağrısı ile seyrederken, bazı hastalarda da titreme ile birlikte yüksek ateş, baş ağrısı, öksürük ve kas ağrısı en sık görülen belirtilerdir. Nezle, farenjit, trakeobronşit de bu tabloya eşlik edebilir. Yaşlılarda ve akciğer hastalarında akciğer komplikasyonu olarak primer viral pnömoni veya *Stafilokok*, *Pnömokok* ve *Haemophilus influenza*'ya bağlı sekonder pnömoni gelişebilir. Miyozit, miyokardit, perikardit, ensefalit ise akciğer dışı gelişen komplikasyonlardır (17,35,41).

İnfluenza'nın diğer üst solunum yolu etkeni virustan en önemli farkı epidemiler oluşturması, yüksek ateş ile seyretmesi ve komplikasyon (pnömoni) sonucu ölümlere neden olmasıdır. Epidemiler ve pandemilerin düzeyi değişime uğramış virustaki antijenik varyasyon düzeyine, virülens ve toplumda varolan koruyucu bağışıklık düzeyine bağlıdır (17,41). Yirminci yüzyılda 3 büyük pandemi görülmüştür. Bunlardan birincisi 1915-1919 yılları arasında meydana gelen İspanya gribi [A(H1N1)]'dir. Bu pandeminin kaynağı belli değildir ve ölü sayısının 20-50 milyon arasında olduğu tahmin edilmektedir (36). İkinci pandemi 1957-1958 yılları arasında görülen Asya gribi [A(H2N2)]'dir. Daha sonraki yıllarda yapılan araştırmalarda bu salgının insan ve kuşlarda enfeksiyona neden olan virus genlerinin [3 kuş geni (PB1, HA, NA)] yeniden yapılanması sonucunda gelişen yeni bir subtip ile oluştuğu saptanmıştır ve ölü sayısının 70.000 olduğu sanılmaktadır. Salgın ilk olarak Çin'de başlamış, daha sonra ABD'ye yayılarak pandemiye neden olmuştur. Üçüncü pandemi ise 1968-1969 yılları arasında oluşan Hong Kong gribi [A(H3N2)]'dir. Bu salgında da insan ve kuşlarda enfeksiyona neden olan virusun geninin [2 kuş geni (PB1, HA)] yeniden yapılanması söz konusudur. Salgında ölü sayısı 34.000 olarak bildirilmiştir. Epidemiler Hong Kong'da başlayıp, kısa sürede ABD'ye yayılmıştır. Bu son pandemiden itibaren günümüze kadar dünyada insanlar arasında sirküle eden subtip H3N2 dir (21). Fakat uzmanlar virusun yeniden yapılanma özelliğinden dolayı yeni bir pandeminin, çok yakında kaçınılmaz olduğu kanısındadırlar.

Avian influenza nedir ?

İnfluenza A virusu başta insan olmak üzere kanatlı (tavuk, hindi, evcil ördek) ve bazı memelilerde (domuz, at, balina, fok balığı, vizon, ren geyiği) enfeksiyonlara neden olan etkidir (9,36,39,42). Deniz kuşları özellikle martılar ve göçmen kuşlar önemli rezervuar konaklardır (38). Yabani ördeklerde etken bulunmakta, fakat genellikle enfeksiyon oluşturmamaktadır. Sessiz enfeksiyonun görüldüğü yabani ördekler enfeksiyonun evcil kümes hayvanlarına yayılmasında önemli rol oynarlar (25). Kanatlılar tüm influenza A subtipleri için konaktır ve en sık saptanan subtipler H5N1, H9N2, H7N7 ve H7N2 dir. Kanatlılarda influenza A'nın subtipleri ile görülen hastalığa " avian influenza veya kuş gribi " adı verilmektedir (2,19).

Avian influenza virusu (AIV)'nun kimyasal ve fiziksel özellikleri:

Avian influenza virusu 56°C'de 3 saat veya 60°C'de 30 dakikada inaktive olur. Sodyumdodesilsülfat (SDS), yağ çözücüler, β-propiyolakton gibi kimyasallar, kuruluk ve asit pH da inaktive edicidir. Formalin ve iyodin bileşikleri ise virus üzerine etkili dezenfektanlardır. Dışkıda 105 gün ve suda 22°C'de 4 gün, 0°C'de 30 günden fazla canlı kalabilir. Ayrıca avian influenza virusunun soğuk mevsimlerde epidemilere neden olması soğuğa çok dayanıklı bir virus olması özelliğinden kaynaklanmaktadır (2). Deneysel çalışmalar ile virus içeren 1 g dışkının 1 milyon kuşu infekte etmek için yeterli bir miktar olduğu yönünde bulgular vardır (18).

Avian influenza virusunun bulaşma ve yayılması:

Virus ülke içerisinde su ve deniz kuşlarından, evcil sürülere ortak su kaynağının kullanılması ile geçebildiği gibi, infekte kuşların tükürük, nazal sekresyon ve dışkıları aracılığı ile de bulaşabilir. Bulaşmada en yaygın yol fekal-oral geçiştir (2). Ayrıca evcil sürülere kontamine yiyecekler, araç tekerlekleri, kafes gibi ekipman ve giysilerle de taşınma olmaktadır (6). İnkübatördeki civcivlere kontamine yumurtaların kırılması sonucu etken bulaşabilir. Kümeslerde hava aracılığı ile solunum yoluyla bulaşma görülmektedir (2). Özellikle Asya ülkelerinde canlı kümes hayvanlarının satıldığı “Wet market” denilen yerler önemli bir infeksiyon kaynağı oluşturmaktadır (40). Ayrıca özellikle yeni yıl yaklaştığında kümes hayvanlarının alışverişi, transportu ve tüketimi yoluyla bulaşma artmaktadır. Bununla birlikte kemirgen, kuşlar ve sineklerin mekanik vektörlüğü de bulaşmada rol oynamaktadır (4).

Ülkelerarası yayılmada ise canlı kümes hayvanlarının uluslararası ticareti ve deniz veya kıyı kuşlarının uzun mesafelere göçü önemlidir (26).

Kanatlılardaki Avian influenza tipleri:

Vücuda giren virus 3-5 gün sonra hastalık oluşturmaktadır. Kanatlılarda solunum, sindirim ve sinir sistemi etkilenir ve iki farklı tipte infeksiyon oluşur (6). Düşük patojeniteye sahip avian influenza virusu (LPAIV) ile oluşan infeksiyonlar; asemptomatik seyreden, kümes hayvanlarında zaman zaman kısa periyotlarla hafif hastalık yapan bir infeksiyon şeklindedir. Bu tip ile infekte olan kuşlarda, besin tüketiminde ve yumurta üretiminde azalma görülür. Ayrıca tüylerin kabarması da sık rastlanan bir durumdur. Bu tipin özelliği, mutasyon sonucu yüksek patojeniteye sahip avian influenza virusuna (HPAIV) dönüşebilme potansiyelinin bulunmasıdır. ABD’de, 1983-1984 yılları arasında meydana gelen LPAIV’na bağlı H5N1 epidemisi sekiz ay sonra mutasyon geçirerek HPAIV’a dönüşmüş, bunun sonucunda % 90 mortalite ile 17 milyon kuş ölümü meydana gelmiştir (13). İtalya’da ise, 1999-2001 yılları arasında LPAIV (H7N1) epidemisi dokuz ay sonra mutasyon ile HPAIV’na dönüşmüş ve 13 milyon kuşun ölümüne neden olmuştur (8). Yüksek patojeniteye sahip avian influenza virusu infeksiyonu; ilk kez 1878’de İtalya’da tavuklarda görülmüş ve hastalığa “Fowl Plague” adı verilmiştir (6). Bunun bir influenza virus olduğu anlaşılmış ve ilk kez 1955 yılında H5N1subtipi Afrika’da kuşlardan (Terns türü) izole edilmiştir. Son derece bulaşıcı, düşük ısıda uzun süre canlı kalabilen bir tiptir. Tavuk, hindi ve evcil ördeklerde depresyon, baş ve boyunda subkutanöz ödem ve dehidrasyon gibi ciddi semptomlara neden olmaktadır. HPAIV infeksiyonlarında mortalite %100'lere ulaşır. (2).

Avian influenza virusunun tanısı:

İnfeksiyonun kanatlılardaki tanısı için, canlı kuşlarda trakeal sürüntü ve dışkı, ölü kuşlarda ise dışkı, akciğerler, hava keseleri, trake, beyin ve pankreas incelenmektedir (30). Tanıda; Hücre kültürü, IFA, ELISA ve RT-PCR yöntemleri kullanılmaktadır (35). İnsanlarda yapılan sero-epidemiolojik araştırmalarda özellikle 15 yaş altı kişiler için Western blot ve

ELISA, 18-59 yaş arası kişilerde Western blot ve makronötralizasyon testi kullanılmaktadır(2).

İnsanda saptanmış olan Avian influenza virus subtipleri ve yayılışları:

H5N1 (HPAIV); Hong Kong'da, 1997 yılında üç günde 1.5 milyon kanatlının ölümüne neden olan H5N1 ile bir salgın meydana gelmiş ve bu salgın sırasında 18 olguda ilk kez kanatlıdan insana geçiş olduğu saptanmıştır. Olgulardan 17'sinde canlı kümes hayvanı satılan markette kümes hayvanlarına temas ve 1 olguda ise çiftlikteki hasta kümes hayvanına temas söz konusudur. Bu 18 hastadan 6'sı ölmüştür (7,10,31).

H7N2 (LPAIV); Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2002 yılında kümes hayvanları üretilen bir bölgede salgın görülmüş ve salgın bölgesinde hasta hayvanlara temas eden bir kişide H7N2 saptanmıştır (22). Kasım 2003'de ise, New York'da solunum zorluğu belirtileri ile hastaneye yatan bir hastada ilk olarak laboratuvar testleri ile H1N1 saptanmış, daha sonra yapılan doğrulama testi ile bunun H7N2 olduğu belirlenmiştir. Bu bulaşmayla ilgili infeksiyon kaynağı belirlenememiştir(33).

H7N3 (HPAIV); Kanada'da, 19 Şubat 2004'de kümes hayvanlarında H3N3 salgını saptanmıştır. Aynı bölgede kümes hayvanları ile temas eden 10 kişide, konjunktivit ve/veya üst solunum yolları infeksiyonu görülmüş ve hastaların tamamı iyileşmiştir (22).

Asya ülkelerinde ise durum her geçen gün biraz daha ciddi seyretmektedir. Aralık 2003 - Mayıs 2005 tarihleri arasında kümes hayvanı çiftliklerinde meydana gelen salgınlarla eşzamanlı olarak Tayland, Endonezya, Kamboçya ve Vietnam'da H5N1 subtipine bağlı 112 olgu görülmüş ve bu hastalardan 57'si ölmüştür (11). Bu ülkelerdeki insanlarda görülen avian influenza olguları ve ölü sayısı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Aralık 2003 – Mayıs 2005 tarihleri arasında Asya ülkelerinde insanlarda görülen avian influenza olguları ve ölü sayısı

Table 1. Avian influenza case reports between December 2003 and May 2005 in Asian countries.

Ülke	Olgu sayısı	Ölü sayısı
Endonezya	1	1
Vietnam	90	40
Tayland	17	12
Kamboçya	4	4
Toplam	112	57

Avian influenza virusunun insandan insana bulaşması :

Hong Kong'da, Şubat 2003'de, Çin'e yolculuk sırasında H5N1 subtipi ile infekte olan bir baba ve oğlu Hong Kong'a döndüklerinde hastalanmış, baba ölmüş, oğlu ise iyileşmiştir. Bir hafta sonra kız kardeş solunum yolu infeksiyonu sonucu ölmüştür. Hastaya ait incelenebilecek bir örnek olmadığından, herhangi bir tetkik yapılamamıştır (28). Baba ve oğuldan izole edilen H5N1 subtipinin aynı bölgede ördek ve tavuklardan izole edilen HPAIV'un antijenik ve moleküler özellikleri ile aynı olduğu görülmüştür (15). Hollanda'da, Şubat 2003'de bir hafta içinde H7N7 (HPAIV) subtipine bağlı bir salgın meydana gelmiştir ve bu salgında 30 milyon kanatlı ölmüştür. Salgına neden olan subtipin 2000 yılından itibaren bölgede yapılan tarama çalışmaları ile yabancı ördeklerde tespit edilen kökenle aynı olduğu saptanmıştır. Bu salgın sırasında infekte kümes hayvanları ile temas eden 89 kümes çalışanından, 78'inde; konjunktivit, 5'inde; konjunktivit, öksürük, ateş, miyalji, 6'sında; influenza benzeri belirtiler görülmüştür. Salgın sırasında görevli bir Veteriner Hekim, akut sıkıntılı solunum sendromundan ölmüştür (12). Kümes çalışanlarının aileleri arasında ise 3 kişide influenza benzeri belirtiler saptanmıştır. Bu hastalarda daha sonra H7 antikoları pozitif bulunmuştur. Bu kişilerin hiçbir şekilde infekte hayvanlarla teması olmadığından, insandan insana bulaşmanın olabileceğine dair ilk kanıt olarak kayda geçmiştir (24).

Dünya sağlık örgütü (WHO), Asya ülkelerinde özellikle Tayland, Güney Kore, Çin, Endonezya, Kamboçya, Laos, Vietnam, Hong Kong ve Pakistan'da 2003 yılından itibaren H5N1 salgınlarının artmasından kaygı duymaktadır. Kısa süre içinde " atlayan tür" (jumped species) olarak tanımlanan bu subtip Asya kıtasında 100 milyondan fazla kümes hayvanının ölümüne neden olmuştur. Kümes hayvanlarında infeksiyon yayılımı ile eşzamanlı olarak insanlarda infeksiyon riskinin arttığı bildirilmiştir. Son derece virulan olan ve hızlı mutasyon gösteren, diğer türlerdeki influenza virusları ile gen değişimi yapabilen bu virusun yeni bir pandemiye neden olabileceği tahmin edilmektedir. Dolayısıyla son yıllarda insan sağlığını tehdit eden global bir avian influenza riski ortaya çıkmıştır (3,4).

Avian influenza'da saniter profilaksi:

İnfeksiyonun yayılışını önlemek için, etkenin sık olarak epidemilere neden olduğu ülkeler başta olmak üzere acil sanitasyon tedbirleri alınmalıdır. Bu amaçla, kümes hayvanlarının, yabancı su kuşları (özellikle yabancı ördekler) ile aynı su kaynağını kullanmaları engellenmelidir. Bilinmeyen hastalığı olan kanatlıların ülkeye girişi önlenerek, kümeslerde uygun temizleme ve dezenfeksiyon işlemleri yapılmalıdır. Kanatlı çiftliklerinde ve canlı hayvan marketlerinde canlı hayvanlara, özellikle bunların dışkılarıyla kirlenmiş yüzeylere dokunulmaması gerekmektedir. Etken tavukların göğüs kasından da izole edildiğinden dikkatli olunması gerekmektedir (mezbahta kontaminasyonu). Ayrıca dondurulmuş ördeklerde H5N1 subtipi saptandığından, iyice pişirilerek yenmesi gerekmektedir (22). İnfeksiyonların oluşmasını ve yayılmasını önlemek amacıyla ellerin sık yıkanması önerilmektedir (5,22).

Avian influenza'da medikal profilaksi:

Deneysel olarak hayvanların içme sularına hastalık azaltıcı dozda antiviral ajanlar ilave edilmiştir. Yeterli etki gözlenmemesine karşın direnç oluşumu dikkat çekicidir. Yapılan bu deneyler sonucunda kümes hayvanlarında ilaç kullanılmamasında yarar vardır (4).

Avian influenza'da biyogüvenlik:

Avian influenzaya bağlı olarak gelişen salgının yayılması durumunda, kontrolü güçleştiğinden öncelikli olası bir salgını önlemek amacıyla bir dizi tedbir alınmalıdır. Bu amaçla ucuz ve hastalığın kontrolünde son derece etkin olan biyogüvenlik uygulanmalıdır. Biyogüvenlik kavramı altında; izolasyon yöntemi uygulanmalı ve hayvan trafiği kontrol altına alınmalıdır.

İzolasyon yöntemi; Kümes çalışanları eğitilmeli, özellikle kesim işçileri daima koruyucu kıyafet giymeli, insan ve hayvanların su kaynakları ayrılmalıdır. İnfekte kümes hayvanlarıyla insan teması kesilmelidir. Hasta hayvanlar, ölen veya ölü bulunan hayvanlar (evcil veya yabani), kontamine çöpler ve gübreler hızla ortadan kaldırılmalıdır. Ayrıca yaygın bir şekilde vektör kontrol programı uygulanmalıdır.

Trafik kontrolü; İnfeksiyon şüphesi durumunda çiftlik ve gerektiğinde tüm bölge karantinaya alınarak, çiftlikler arası trafik engellenmelidir. Özellikle araç tekerlekleri ile etken kolaylıkla taşınabilmektedir. Çiftlikler arası iletim olması gereken durumlarda ise sürücüler temizliğe dikkat ederek (özellikle çizmeler), mümkünse koruyucu kıyafetler giymelidirler (20).

İnsanlarda görülen Avian influenza olgularında uygulanan tedavi:

Kuş ve insan kaynaklı H5N1, influenza virusuna karşı etkili olan M2 inhibitörlerine (amantadin ve rimantadin) direnç göstermektedir. Nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir, zanamivir)'nin ise henüz H5N1'e etkili olup olmadığı bilinmemektedir. Bu konuda çalışmalar birçok merkezde devam etmektedir. Son derece pahalı ve kullanımı sınırlıdır, fakat çiftlik çalışanlarında profilaktik olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (16,37).

H5N1 ile ilgili aşı çalışmaları:

İnfluenza virus için mevcut olan aşılar insan kökenli influenza aşılarıdır, bu aşılar gen değişimi riskini azaltarak, kuş gribi pandemilerini önlemektedir (1). WHO, tarafından etkin bir aşı elde edilmesi için çalışmalar yürütülmekte, fakat zaman zaman tarama çalışmaları kesintiye uğramaktadır. Ayrıca virus sık mutasyon geçirme özelliğine de sahiptir. Asya ülkeleri başta olmak üzere birçok ülkede WHO merkez ve referans laboratuvarlarıyla işbirliği yaparak, kuş influenza virusu için başlatmış olduğu aşı çalışmaları sonucunda Şubat 2005'de A/Vietnam/1194/ (H5N1) + A/Vietnam/1203/04 + A/Hong Kong/ 213/03 suşlarını içeren rekombinant prototip bir aşı deneme aşamasındadır (1).

Avian influenza'nın epidemiyolojisi:

Tayland'da leopar ve kaplanlardan H5N1 subtipinin izole edilmesi, Hollanda'da ev kedilerinde deneysel infeksiyon oluşturulması, domuzlarda kuş kökenli H5N1, insan kökenli H1N1 ve H3N2 subtiplerinin saptanması influenza virusunun yeniden yapılanma özelliği de göz önünde bulundurulduğunda, epidemiyolojik anlamda global bir risk olduğu görülmektedir (23,29,32). Bu nedenlerden dolayı uzmanlar tarafından, dünya çapında avian influenza virusu aracılığı ile yeni bir pandeminin oluşabileceği vurgulanmaktadır. Epidemiyologların pandemi şekillenmesi hakkında ileri sürdükleri farklı olasılıklar vardır. Bunlardan birine göre bir domuz aynı anda insan ve kuş influenza'sı ile infekte olduğunda, virusun yeniden yapılanma yeteneğinden dolayı domuzda yeni bir subtip gelişebilir ve bu yeni oluşan subtip insanı infekte edebilir. Etkenin insandan insana bulaşabileceği görüşü pratik anlamda gerçekleşir ve sıklaşırsa kısa sürede pandemiler oluşabilir (9). İleri sürülen diğer bir olasılığa göre ise bir insan aynı zamanda insan ve kuş influenza virusu ile infekte olabilir, virus yeniden yapılanarak oluşan yeni subtip insandan insana geçerek bir pandemi oluşturabilir (42). Bu konuda ileri sürülen her iki olasılığın da gerçekleşme ihtimali vardır. Bu nedenle sağlık kuruluşları nadir de olsa görülen olguların önemli olduğunu, aktif tarama çalışmaları ve pandemi kontrol planları yapılması gerektiğini vurgulamaktadırlar (14).

Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control = CDC), yeni bir pandemi oluştuğunda 1 ila 6 ayda ABD'ye ulaşacağını ve aşının yetersiz kalabileceğini, stok antivirallerin sınırlı olacağını ve büyük bir pandeminin oluşabileceğini bildirmiştir. Özellikle Asya ülkelerine giden uçaklarda personel avian influenza virusuna karşı bilgilendirilmekte ve hasta yolcu olduğunda, alınması gereken önlemler açısından eğitilmektedir. Uçaktaki hasta yolcunun ayrılması, personel ve hastanın maske takması, karantina istasyonuna, lokal sağlık departmanına ve CDC'nin baş ofisine haber verilmesi istenmektedir. Ayrıca uçak hava alanına indikten sonra hasta, diğer yolcular ve personelin sağlık kontrolünden geçirilerek, uçağın dezenfeksiyonu önerilmektedir (27).

WHO olası bir pandemiyi önleyebilmek için dünya çapında bir influenza virusu tarama programı yürütmektedir. Bu amaçla Flu Net adı verilen global bir gözetim sistemi kurulmuştur. Flu Net aracılığı ile 83 ülkede yeni pandemi suşunu önceden tahmin edebilmek için avian ve domuz influenza virusları da özellikle LPAIV ve HPAIV yakından takip edilmektedir. Endemik ülkelerdeki laboratuvar kapasiteleri ve güvenilir testlerin olup olmadığı araştırılmakta, gerektiğinde kit temini ve uzman kullanıcıların bölgeye gönderilmesi sağlanmaktadır. Ayrıca epidemiyologlarla işbirliği yapılmaktadır (35).

Kanatlı influenza virusunun daha iyi tanımlanabilmesi için klinik, epidemiyolojik veriler ve mevcut sekanslar sınırlı olduğundan dolayı genotipik ve fenotipik karşılaştırma istenilen düzeyde yapılamamaktadır. Daha geniş kökenli sekans analizlerine ihtiyaç vardır. Kanatlı influenza virusunun oluşturduğu bu tehdit nedeniyle, sık sık çeşitli ülkelerde avian influenza'ya karşı alınacak önlemlerin tartışıldığı ve olası pandemilerin yayılmasının nasıl engelleneceği konusunda toplantılar düzenlenmekte, konunun öneminin her geçen gün biraz daha arttığı vurgulanmaktadır. Bu konuda son olarak Lüksemburg'da 2-3 Mart 2005'de

gerçekleştirilen bir toplantıda özellikle Asya kökenli H5N1 subtipi üzerinde durulmuş, bu subtipin, Asya'dan dünyaya yayılarak pandemi oluşturabileceğine dikkat çekilmiş ve son durum tartışılmıştır. Salgın durumunda 8 milyon ölüm, 30 milyon ağır vaka olabileceği ve antivirallerin ise daha çok gelişmiş ülkeler tarafından stoklandığı belirtilmiştir (4).

Özellikle son yıllarda yaygın bir şekilde Uzakdoğu ülkelerinde görülen avian influenza'nın Türkiye'de kanatlılarda görülmediği bildirilmekteydi (34). Fakat 5 Ekim 2005 tarihinde ilk kez ülkemizde Manyas'da 1800 hindinin telef olması ile kanatlılarda avian influenza bildirilmiş, 7 Ekim'de etkenin H5 tipi olduğu belirlenmiş ve 10 Ekim'de salgın çevre illerdeki çiftliklere yayılmıştır. 12 Ekim'de Avrupa Birliği hastalığın ölümcül olduğunu bildirmiştir. Manyas ve çevre illerinde etkin karantina ve dezenfeksiyon uygulamaları ile kanatlılardaki infeksiyon kontrol altına alınmıştır. 31 Aralık 2005'de ise Ağrı'nın Doğubeyazıt ilçesinde ilk kez kanatlılardan insanlara bulaş bildirilmiştir. Hastalıklı tavuklarla temasta olan bir ailenin 4 bireyi hastalanarak tedavi altına alınmış ve iki kişi ölmüştür. Ölen kişilerin akciğer biyopsilerinde etken H5N1 olarak saptanmıştır. Eş zamanlı olarak aynı bölgede toplam 22 kişi kuş gribi belirtileri ile tedavi altına alınmıştır. Erzurum, Kars, Van, Şanlıurfa ve Yozgat'ta da bazı kanatlı hayvanların telef olması sonucunda bu bölgeler karantina altına alınarak, dezenfeksiyon işlemleri başlatılmıştır. Son yıllarda ülkemizde kümes hayvanı çiftliklerinin sayısının ve bu alanda çalışan insan sayısının, aynı zamanda beyaz et tüketiminin de artmasına rağmen, insanlarda kanatlı influenza virus subtiplerinin bulunuşu ile ilgili yayınlanmış bir çalışma yoktur. Belirli dönemlerde farklı ülkelerde epidemilere neden olan ve pandemiye yol açabileceği düşünülen bu etken üzerinde artık ülkemizde de dikkatle durulması ve halkımızın bilgilendirilerek, eğitilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Available evidence suggests no need to change the WHO recommended influenza A/H5N1 vaccine prototype strains. (20.07.2005) [http:// www.who.int/csr/disease/avian influenza/statement/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/statement/en/index.html)(04.08.2005)
2. Avian influenza (Bird Flu): Agricultural and wildlife considerations. (01.07.2005) <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/influenza/avianflu/biofacts/avflu.html> (04.08.2005)
3. Avian influenza (Bird Flu) and the significance of its transmission to humans.(15.01.2004) [http:// www.who.int/csr/don](http://www.who.int/csr/don) (09.08.2005)
4. Avian influenza frequently asked questions. (29.01.2005) [http://www.who.int/csr/disease/avian influenza/avian_faqs/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avian_faqs/en/) (09.08.2005)
5. Avian influenza- situation in Indonesia- update 25. (21.07.2005) [http:// www.who.int/csr/don](http://www.who.int/csr/don) (04.08.2005)
6. **Beard CW.:** Avian influenza (fowl plague). In: US Animal Health Association, Committee on Foreign Animal Disease. Foreign animal diseases: the gray book. Ed.6. Richmond, VA:US Animal Health Assoc, 1998.
7. **Bridges, C.B., Lim, W., Primmer, J.H.:** Risk of Influenza virus A(H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. J Infect Dis, 2002;185: 231-237.

8. **Capua, I., Marangan, S.:** The avian influenza epidemic in Italy, 1999-2000; a review. *Avian Pathol*, 2000;29(4): 289-294.
9. **Casturicci, M.R., Donatelli, I., Sidoli, L., Barigazzi, G., Kawaoka, Y., Webster, R.G.:** Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs. *Virology*, 1993;193: 503-506.
10. **Class, E.C., Osterhaus, A.D., van Beek, R.:** Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet*, 1998;351: 472-477.
11. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO. (05.08.2005) http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en/
12. **De Jong, J.C., Fouchier, R.A.M., Koopmans, M.:** Molecular analysis of the influenza virus infections of birds and man occurring during an outbreak of a highly pathogenic avian H7N7 strain in poultry in the Netherlands. *J Clin Virol*, 2003;27: 1-15.
13. **Doster GL.:** A Quarterly Newsletter from the southeastern cooperative wildlife disease study college of veterinary medicine, The University of Georgia Athens, Vol:18(2), 2002 <http://www.uga.edu/scwds/briefs/0702brief.pdf>. (08.08.2005)
14. **Gellin, B., Modlin, J.F.:** Influenza pandemic preparedness action plan for the United States. 2002 update. *Clin Infect Dis*, 2002;35: 590-596.
15. **Guan, Y., Poon, L.L.M., Cheung, C.Y.:** H5N1 influenza; a protean pandemic threat. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004;101: 8156-1861.
16. **Hayden, F.G., Hay, H.J.:** Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1992;176: 119-130.
17. **Hayden FG, Palese P.:** Influenza virus. In: *Clinical Virology*. Ed. Richman, D.D., Whitley, R.J., Hayden, F.G. Washington, ASM, 2002; 891-920.
18. Highly pathogenic avian influenza. http://www.aphis.usda.gov/lpa/pubs/fsheet_faq_notice/fs_avian_flu.html (04.08.2005)
19. **Horimoto, T., Kawaoka Y.:** Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev*, 2001;14(1): 129-149.
20. **Jeffery, JS.:** Biosecurity for poultry flocks. Extension poultry veterinarian, University of California-Davis. http://www.vetmed.ucdavis.edu/vetext/INF-PO_Biosecurity.html (03.08.2005)
21. **Kawaoka, Y., Krauss, S., Webster, R.G.:** Avian to human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol*, 1989;63: 4603-4608.
22. **Khayyam, O.:** H5N1 Avian Flu. Cybermed update August 2004. <http://www.vadscorner.com/internet64.html>. (08.08.2005)
23. **Kida, H., Ito, T., Yasuda, Y., Shimizu, Y., Itakura, C., Shortridge, F., Kawaoka, Y., Webster, R.G.:** Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J Gen Virol*, 1994;75: 2183-2188.
24. **Koopmans, M., Wilbrink, B., Conyn, M.:** Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet*, 2004;363: 587-593.

25. **Li, K.S., Wang, J., Smith, G.J.D.:** Genesis of highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in Eastern Asia. *Nature*, 2004;430: 209-213.
26. **Lipatov, A.S., Govarkova, E.A., Webby, R.J.:** Influenza: Emergence and Control. *J Virol*, 2004;78(17): 8951-8959.
27. **Outbreak Notice Update: Notice to travelers about Avian influenza A (H5N1)** http://www.cdc.gov/travel/other/avian_flu_ahnk031605.htm (08.08.2005)
28. **Peiris, J.S.M., Yu, W.C., Leung, C.W.:** Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet*, 2004;363: 617-619.
29. **Pensaert, M., Ottis, K., van deputte, J, Kaplan, M.M., Bachmann, P.A.:** Evidence for the natural transmission of influenza A virus from wild ducks to swine and its potential importance for man. *Bull WHO*, 1981;59: 75-78.
30. **Perkins, LE, Swayne DE.:** Pathogenicity of a Hong Kong origin H5N1 highly pathogenic avian influenza virus for emus, geese, ducks, and pigeons. *Avian Diseases*. 2002;46(1):53-63.
31. **Rowe, T., Abernathy, R.A., Hu-Primmer, J.:** Detection of antibody to avian influenza A(H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays. *J Clin Microbiol*, 1999;37(4): 937-943.
32. **Scholtissek, C., Stech, J., Krauss, S., Webster, R.:** Compatibility of various avian HA subtypes with the genome of human influenza A viruses. *International Congress series*, 2001;1219: 1023-1027.
33. **Suarez, D.L., Spackman, E., Senne, H.:** Update on molecular epidemiology of H1, H5 and H7 influenza virus infections in poultry in North America. *Avian Dis*, 2003;47: 888-897.
34. **Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı, Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü'nün 24.10.2002 tarih ve 250.10.10.11/HMM-42-11030 sayılı Avian influenza izleme talimatı.**
35. **Taubenberger, J.K., Layne, S.P.:** Diagnosis of Influenza virus: Coming to grips with the molecular era. *Molecular Diag*, 2001;6(4): 291-305.
36. **Taubenberger, J.K., Ried, A.H., Janczewska, A., Fanning, T.G.:** Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. *Philos Trans R Soc Lond B*. 2001;356: 1829-1839.
37. **Wang, C., Takeuchi, K., Pinto, H., Lamb, R.A.:** Ion channel activity of influenza A virus M2 protein: characterization of the amantadine block. *J Virol*, 1993;67: 5585-5594.
38. **Webster, R.G., Been, W.J., Gorman, O.T., Chambers, T.M., Kawaoka, Y.:** Evolution and ecology of Influenza A viruses. *Microbiol Rev*, 1992;56: 152-179.
39. **Webster, R.G., Guan, Y., Peiris, M.:** Characterization of H5N1 influenza viruses that continue to circulate in geese in the southeastern China. *J Virol*, 2002;76: 118-126.
40. **Webster, R.G.:** Wet markets – a continuing source of severe acute respiratory syndrome and influenza. *Lancet*, 2004;363: 234-236.
41. **Ziegler, T., Cox, N.J.:** Influenza Viruses. In: *Manual of Clinical Microbiology*, Ed. Murray, P.R., Baron, E.J., Tenover, M.A., Tenover, J.C., Jorgensen, J.H., Tenover, R.H. Washington, ASM, 2003; 1360-1367.
42. **Zhou, N.N., Senne, D.A., Landgraf, J.S.:** Genetic reassortment of avian, swine and human influenza A viruses in American pigs. *J Virol*, 1999;73: 8851-8856.